

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 209/12

(11) 공개번호 특2001-0049559
(43) 공개일자 2001년06월 15일

(21) 출원번호	10-2000-0033140
(22) 출원일자	2000년06월 16일
(30) 우선권주장	60/139,997 1999년06월 18일 미국(US)
(71) 출원인	화이자 프로덕츠 인크. 데이비드 존 우드 미국 06340 코벡티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자	데브리즈, 케이쓰, 마이클 미국06340코벡티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자센트럴리써치 폭스, 다렐, 유진 미국06340코벡티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자센트럴리써치 해먼, 필립, 디트리히 미국06423코벡티커트주이스트해담쓰리브릿지즈로드57 조젠센, 제프리, 브라이언 미국37212테네시주내시빌밴더빌트빌리지 138 후버, 데니스, 제이 미국06340코벡티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자센트럴리써치
(74) 대리인	주성민, 김영

심사청구 : 있음

(54) 신규한 방법 및 중간체

요약

본 발명은 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 신규한 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 상기 방법에 사용되는 신규한 중간체가 제공된다. 또한, 신규한 방법으로 제조된 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산을 추가 반응시켜 글리코겐 포스포릴아제에 따른 질환 또는 증상을 갖는 포유류, 특히 사람의 치료에 유용한 글리코겐 포스포릴아제 억제 활성을 갖는 공지된 인돌 2-카르복사미드 및 그의 유도체를 얻을 수 있다.

색인어

3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산, 글리코겐 포스포릴아제.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 제조 방법에 관한 것이며, 이것을 추가 반응시켜 글리코겐 포스포릴아제 억제 활성을 갖는 화합물을 형성할 수 있다. 또한, 상기 방법에 사용되는 신규한 중간체가 제공된다. 이러한 글리코겐 포스포릴아제 억제제는 과콜레스테롤혈증, 과혈당증, 과인슐린증, 과지방혈증, 고혈압증, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병 및 심근 허혈증을 포함하는 글리코겐 포스포릴아제에 따른 질환 또는 증상을 갖는 포유류, 특히 사람의 치료에 유용하다.

WO 96/39385로서 공개된 국제 PCT 출원 PCT/IB95/00443 및 WO 96/39384로서 공개된 국제 PCT 출원 PCT/IB95/00442는 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산을 포함하는 신규한 치환된 N-(인돌-2-카르보닐)-아미드, 유도체 및 중간체, 그러한 화합물의 제조 방법, 그러한 화합물 또는 유도체를 포함하는 제약 조성물 및 그러한 화합물 또는 유도체를 투여함으로써 글리코겐 포스포릴아제에 따른 질환 또는 증상을 치료하는 방법을 개시하고 있다.

상기 출원에 의해 개시된 바와 같이, 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페

닐-부티르산은, 산 염화물을 아미노산과 결합시켜 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 에스테르를 얻은 후, 수성 알칼리 가수분해에 의해 탈보호하여 상응하는 산을 얻음으로써 제조될 수 있다.

본 발명은 상기 언급된 종래의 방법보다 2단계 더 적은 단계를 활용하는, 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 신규한 제조 방법을 제공하고, 따라서, 보다 신속하고 용이하고 덜 값비싼 제조 방법을 제공한다. 본원 명세서에 개시된 방법은 단리될 필요가 없는 2개의 중간체를 생성하고, 단일 단리로써 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산을 제공한다. 또한, 이 생성물은 단리될 필요가 없고, 즉, 예를 들어, 상기 WO 96/39385 및(또는) WO 96/39384에 개시된 바와 같이 수행되어 그에 개시되어 있는 글리코겐 포스포릴아제 억제제를 형성할 수 있다.

상기 출원을 포함하여 본원 명세서에 언급되는 모든 문헌은 본원 명세서에 모두 참고로 포함된다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

본 발명은 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 본 발명의 과정동안 생성된 신규한 중간체에 관한 것이다.

제1 관점에서, 본 발명은

순차적으로 하기 화학식 1의 화합물을 비양성자성 용매 A에 가하고, 촉매적 비양성자성 용매의 일정량을 불활성 기체하에 교반하면서 가하고, 활성화제를 가하는 것을 포함하는, 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계,

순차적으로 하기 화학식 3의 화합물 및 염기를 비양성자성 용매 B 및 양성자성 용매의 혼합물에 약 -20 °C 내지 대략 상기 혼합물의 환류 온도에서 가하고, 상기 혼합물의 pH를 pH 약 8 내지 13에서 유지하는 것을 포함하는, 하기 화학식 3의 화합물로부터 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계,

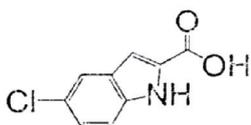
순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 불활성 기체하에 상기 온도를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 하기 화학식 2 및 4의 화합물을 결합시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계,

유기 용매의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계, 및

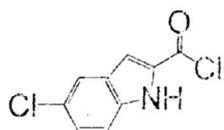
순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 상기 유기층 A를 산 수용액, 또는 산 수용액 및 H₂O로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 상기 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 하기 화학식 6의 화합물을 상기 유기 용매내로 추출하는 단계

를 포함하며, 단, M⁺가 N(C₁-C₆ 알킬)₄⁺인 경우, 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄 할라이드를 상기 염기 첨가후 상기 혼합물에 가하는, 하기 화학식 6의 화합물인 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 제조 방법을 제공한다.

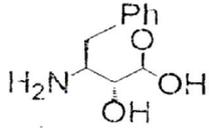
화학식 1



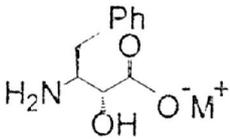
화학식 2



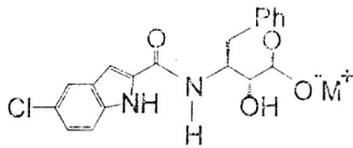
화학식 3



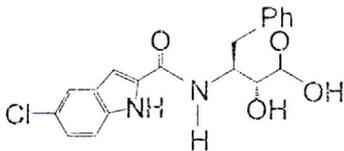
화학식 4



화학식 5



화학식 6



식중, M⁺는 임의의 1가 양이온이다.

상기 제1 관점의 바람직한 실시 양태에서, 상기 비양성자성 용매 A 및 상기 비양성자성 용매 B는 각각 독립적으로 THF, 톨루엔 또는 CH₂Cl₂이다. 비양성자성 용매 A 및 비양성자성 용매 B는 바람직하게는 각각 톨루엔이다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 촉매적 비양성자성 용매는 DMF이다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 불활성 기체는 N₂이다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 활성화제는 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드이다. 티오닐 클로라이드는 특히 바람직한 활성화제이다. 상기 활성화제가 티오닐 클로라이드인 바람직한 실시 양태에서, 상기 첨가는 약 16시간후 완료된다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 M⁺는 Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺ 또는 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄이다. 특히 바람직한 M⁺는 Na⁺, K⁺ 또는 NBu₄⁺이다. 특히 바람직한 M⁺는 K⁺이다. 특히 바람직한 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄 할라이드는 TBAB이다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 염기는 중탄산나트륨, 수산화나트륨, 인산나트륨, 탄산칼륨, 이염기성 인산칼륨 또는 삼염기성 인산칼륨이다. 특히 바람직한 염기는 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 삼염기성 인산칼륨이 특히 바람직한 염기이다. 상기 염기가 중탄산칼륨인 바람직한 실시 양태에서, 상기 M⁺는 NBu₄⁺이고, 상기 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄 할라이드는 TBAB이다. 상기 염기가 중탄산나트륨인 바람직한 실시 양태에서, 상기 M⁺는 Na⁺이다. 상기 염기가

중탄산나트륨이고, 상기 M⁺가 Na⁺인 바람직한 실시 양태에서, 상기 비양성자성 용매 B는 THF이고, 상기 양성자성 용매는 H₂O이고, 상기 온도는 약 65°C이다. 상기 염기가 삼염기성 인산칼륨인 바람직한 실시 양태에서, 상기 M⁺는 K⁺이다. 상기 염기가 삼염기성 인산칼륨이고, 상기 M⁺가 K⁺인 바람직한 실시 양태에서, 상기 비양성자성 용매 B가 THF이고, 상기 양성자성 용매는 H₂O이고, 상기 온도는 약 -5°C이다.

상기 제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 양성자성 용매는 H₂O 또는 ROH(식중, R은 C₁-C₄ 알킬임)이다. 특히 바람직한 양성자성 용매는 H₂O 및 MeOH를 포함한다. 특히 바람직한 양성자성 용매는 H₂O이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 pH는 상기 염기에 의해 유지된다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 pH는 pH 약 11 내지 약 13이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 유기 용매는 EtOAc 또는 CH₂Cl₂이다. 특히 바람직한 유기 용매는 CH₂Cl₂이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 수용액은 수성 HCl 또는 수성 H₂SO₄이다. 특히 바람직한 수용액은 수성 HCl이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 보유된 유기 총 B를 농축하고, 헥산 또는 헵탄중으로 옮기고, 불활성 기체에 일정 시간동안 헥산 또는 헵탄중에 과립화하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물(화학식 6의 화합물을 포함함)을 건조시킨다. 바람직한 시간은 밤새동안이다. 바람직한 불활성 기체는 N₂이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 상기 화학식 2의 화합물을 상기 혼합물에 가하기 전에 단리하고, 비양성자성 용매 C중에 용해시키고, 상기 혼합물에 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 상기 비양성자성 용매 C를 가함으로써 상기 혼합물에 가한다. 바람직한 단리 방법은 순차적으로 헥산 또는 헵탄을 상기 용액에 가하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함한다. 비양성자성 용매 C는 바람직하게는 THF, 톨루엔 또는 CH₂Cl₂이고, 특히 바람직하게는 THF이다.

제1 관점의 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 화학식 6의 화합물을 제조하는 상기 방법은, 순차적으로 화학식 1의 화합물을 톨루엔에 가하고, N₂하에 교반하면서 DMF 일정량을 가하고, SOCl₂를 가하는 것을 포함하는, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 순차적으로 화학식 3의 화합물 및 NaHCO₃

를 THF 및 H₂O의 혼합물에 약 65°C에서 가하는 것을 포함하는, 화학식 3의 화합물로부터 M⁺가 Na⁺인 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 N₂하에 약 65°C를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 상기 화학식 2 및 4의 화합물을 결합시킴으로써 M⁺가 Na⁺인 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; EtOAc의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계; 순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 유기층 A를 산 수용액으로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 EtOAc내로 추출하는 단계; 및 순차적으로 상기 보유된 유기 총 B를 농축하고, 농축된 유기 총 B를 헥산 또는 헵탄중으로 옮기고, 옮겨진 유기 총 B를 상기 헥산 또는 헵탄중에 밤새도록 N₂하에 과립화하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 단리하는 단계를 포함한다.

제1 관점의 특히 바람직한 실시 양태에서, 화학식 6의 화합물을 제조하는 상기 방법은, 순차적으로 화학식 1의 화합물을 톨루엔에 가하고, N₂하에 교반하면서 DMF 일정량을 가하고, SOCl₂를 가하는 것을 포함하는, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 순차적으로 화학식 3의 화합물 및 K₃PO₄를 THF 및 H₂O의 혼합물에 약 -5°C에서 가하는 것을 포함하는, 화학식 3의 화합물로부터 M⁺가 K⁺인 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 N₂하에 약 -5°C를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 상기 화학식 2 및 4의 화합물을 결합시킴으로써 M⁺가 K⁺인 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; CH₂Cl₂의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계; 순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 유기층 A를 1 M HCl로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 CH₂Cl₂내로 추출하는 단계; 및 순차적으로 상기 보유된 유기 총 B를 증류에 의해 농축하고, 농축된 유기 총을 증기 온도가 약 95°C에 이를 때까지 헵탄 또는 헥산내로 옮기고, 주변 온도로 냉각시키고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 단리하는 단계를 포함한다.

상기 제1 관점의 특히 더욱 바람직한 실시 양태에서, 상기 화학식 6의 화합물을 더욱 반응시켜 상기 W0 96/39385 및(또는) W0 96/39384에 개시된, 예를 들어, 과정 A(DEC를 사용한 펩티드 결합)를 이용하여 상기 출원에 개시된 치환된 N-(인돌-2-카르보닐)아미드 및 그의 유도체를 형성한다.

예를 들어 상기 W0 96/39385에 개시된 바와 같이, 본 발명의 신규한 방법에 의해 제조된 화학식 6의 화합물을 더욱 반응시켜, 예를 들어, 하기 화합물을 얻을 수 있다.

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-((R)-히드록시-디메틸카르바모일-메틸)-2-페닐-에틸]-아미드,

5,6-디클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-[(R)-히드록시-(메톡시-메틸카르바모일)-메틸]-2-페닐-에틸]-

아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-(R)-히드록시-(메톡시-메틸카르바모일)-메틸)-2-페닐-에틸}-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-{(R)-히드록시-[2-히드록시-에틸]메틸-카르바모일}-메틸)-2-페닐-에틸}-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-[(R)-히드록시-(메틸-피리딘-2-일-카르바모일)-메틸]-2-페닐-에틸}-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-{(R)-히드록시-[메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-카르바모일]-메틸}-2-페닐-에틸)-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드 염산염,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-이속사졸리딘-2-일-3-옥소-프로필)-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-[1,2]옥사지안-2-일-3-옥소-프로필)-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-((3S)-히드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-3-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-히드록시-3-옥소-프로필]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-3-((3R,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-히드록시-3-옥소-프로필]-아미드, 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로필)-아미드.

상기 W0 96/39384에 개시된 바와 같이, 본 발명의 신규한 방법에 의해 제조된 화학식 6의 화합물을 더욱 반응시켜, 예를 들어, 하기 화합물을 얻을 수 있다.

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시이미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-(시스-3,4-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-(1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-옥소-2-((1RS)-옥소-1-티아졸리딘-3-일)에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-(2-플루오로-벤질)-2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

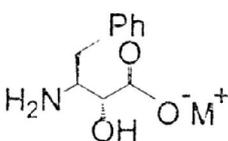
5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드, 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(4-히드록시이미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드.

제2 관점에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 신규한 화합물을 제공한다.

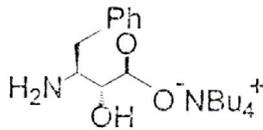
<화학식 4>



식중, M⁺는 테트라-C₁-C₆ 알칼리암모늄이다. 상기 제2 관점의 바람직한 실시 양태는 하기 화학식 4a의 신

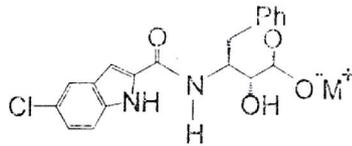
규한 화합물이다.

화학식 4a



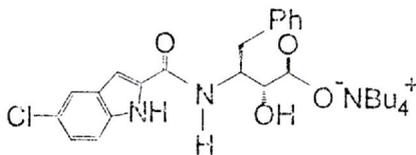
제3 관점에서, 본 발명은 하기 화학식 5의 신규한 화합물을 제공한다.

<화학식 5>



식중, M⁺는 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄이다. 상기 제3 관점의 바람직한 실시 양태는 하기 화학식 5a의 신규한 화합물이다.

화학식 5a



또한, 본 발명은 또다른 관점에서, 예를 들어, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물에 적가하는 것(바람직하게는, 부가 깔대기를 사용함)을 포함하는 본 발명의 신규한 방법에서 사용되며 형성되는, 출발 물질, 중간체 및 최종 생성물을 포함하는 임의의 화합물을 상업적 양으로 제공하는 상기 신규한 방법의 대규모화를 포함한다.

당업계의 숙련자는 본 발명을 기재하는 명세서 및 청구의 범위에 사용된 용어를 완전히 이해할 것이다. 그럼에도 불구하고, 본원 명세서에 달리 언급이 없는 한, 하기 용어는 하기 용어 바로 밑에 기재된 바와 같다.

"알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 의미하고, 이 때, "C₁-C₆ 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 3급 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 및 이소헥실을 포함하고, "C₁-C₄ 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급 부틸 및 3급 부틸을 포함한다.

"비양성자성"은 이용가능한 양성자가 없는 용매를 의미한다.

"양성자성"은 이용가능한 양성자가 있는 용매를 의미한다.

달리 언급이 없는 한, 본 명세서 및 청구의 범위 전체에서, %는 백분율이고, ACN은 아세토니트릴이고, °C는 섭씨이고, CH₂Cl₂는 메틸렌 클로라이드이고, cm은 센티미터이고, DEC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, eq. 또는 equiv.는 당량이고, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, g는 그램이고, h는 시이고, HCl은 염산이고, HClO₄는 과염소산이고, H₂O는 물이고, H₂SO₄는 황산이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, K₂CO₃는 탄산칼륨이고, K₃PO₄는 삼염기성 인산칼륨이고, M은 몰(농도)이고, MeOH는 메탄올이고, MgSO₄는 황산마그네슘이고, min은 분이고, mL은 밀리리터이고, mm은 밀리미터이고, mmol은 밀리몰이고, MS는 질량 스펙트럼이고, N은 노르말(농도)이고, NaHCO₃는 중탄산나트륨이고, NaOH는 수산화나트륨이고, NBu₄⁺는 테트라부틸암모늄 또는 TBA이고, nm은 나노미터이고, NMR은 양성자 핵자기 공명 스펙트럼이고, RP-HPLC는 역상 HPLC이고, RT는 실온이고, TBAB는 테트라부틸암모늄 브로마이드이고, THF는 테트라히드로푸란이고, μl은 마이크로리터이고, μm는 마이크로몰이고, UV는 자외선이고, v/v는 부피/부피이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 화학식 1 및 3의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 신규한 방법을 제공한다. 이들

출발 물질은 당업계의 숙련자에 의해 제조될 수 있는 공지된 화합물이다. 이외에, 이들 화합물 양쪽은 하기 실시예에 더욱 상세히 기재되는 바와 같이 상업적으로 시판된다.

화학식 2의 화합물은 화학식 1의 화합물을 임의의 적합한 비양성자성 용매, 바람직하게는 톨루엔중에 넣고, 산 염화물, 바람직하게는 SOCl_2 를 제조하기 위해 임의의 적합한 활성화제를 가하고(바람직하게는 적 가함), 그 후 임의의 적합한 촉매적 비양성자성 용매, 바람직하게는 DMF를 가함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 화학식 2의 화합물을 포함하는 상기 용액을 화학식 4의 화합물을 포함하는 용액에 직접 가할 수 있다. 이외에, 바람직하게는, 먼저, 화학식 2의 화합물은 임의의 적합한 불용화 용매, 바람직하게는 핵산을 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액에 가하고, 용액을 여과한 후, 보유물을 건조시킴으로써 단리될 수 있다. 그 후, 단리된 화학식 2의 화합물을 임의의 적합한 비양성자성 용매, 바람직하게는 THF중에 용해시키고, 화학식 4의 화합물을 포함하는 용액에 가할 수 있다.

화학식 4의 화합물은 화학식 3의 화합물 및 임의의 적합한 염기, 바람직하게는 K_3PO_4 를 임의의 적합한 비양성자성 용매, 바람직하게는 THF, 및 임의의 적합한 양성자성 용매, 바람직하게는 H_2O 의 혼합물에 임의의 적합한 불활성 기체, 바람직하게는 N_2 하에 실온에서 가함으로써 제조될 수 있고, 생성된 슬러리는 바람직하게는 아세톤중 얼음의 혼합물중에서 냉각될 수 있다. 상기 염기는 pH를 약 pH 8 내지 약 13, 바람직하게는 pH 약 11 내지 약 13에서 유지하기 위해 제공된다.

그 후, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 임의의 적합한 불활성 기체, 바람직하게는 N_2 하에 임의의 적합한 시간, 바람직하게는 약 1 시간 내지 약 2 시간 동안 가하면서 첨가 전체에 걸쳐 냉각을 유지하고, 임의의 적합한 시간, 바람직하게는 약 1 내지 약 2시간 동안 계속해서 냉각시킨 후, 실온으로 가온하여 화학식 5의 화합물을 단리할 수 있다.

그 후, 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물이, 임의의 적합한 비양성자성 용매, 바람직하게는 CH_2Cl_2 를 가하고, 수성층 및 유기층을 분리하고, 유기층을 수성 산, 바람직하게는 HCl, 더욱 바람직하게는 1 M HCl로 세척하고, 세척된 유기층을 바람직하게는 증류에 의해 농축하고, 농축된 유기 층을 임의의 적합한 유기 액체, 바람직하게는 헵탄중으로 옮기고, 임의의 적합한 시간, 예를 들어 밤새 동안 실온으로 냉각시키고, 생성된 슬러리를 여과하고, 생성된 고형물 또는 보유물, 즉, 화학식 6의 화합물을 임의의 적합한 시간, 예를 들어, 밤새 동안 진공하에 건조시킴으로써 제조될 수 있다.

본 발명에 의해 제공되는 신규한 방법이 화학식 6의 화합물을 제공하는 것을 입증하는 것은 당업계의 숙련자에 의해 쉽게 수행될 수 있다. 생성 건조된 고형물의 상대 및 절대 순도뿐만 아니라 화학식 6의 화합물의 존재가 HPLC, 특히 HPLC UV 면적% 및 외부 표준물질과의 비교에 의해 측정될 수 있다. 생성된 화학식 6의 화합물의 화학 구조는 질량 및 NMR 분광법에 의해 입증될 수 있다.

당업계의 숙련자가 이해할 수 있듯이, 본 발명의 신규한 방법에 사용되는 임의의 물질의 임의의 적합한 양이, 예를 들어, 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 목적하는 양에 따라 사용될 수 있다.

그러나, 특히, 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계에서, 비양성자성 용매 A, 촉매적 비양성자성 용매 및 활성화제의 양은 화학식 1의 화합물의 양을 기준으로 한다:

비양성자성 용매 A의 경우, 화학식 1의 화합물 1g에 대해 약 4 mL 내지 약 30 mL가 바람직하고, 약 7 mL 내지 약 20 mL가 특히 바람직하고, 약 10 mL가 가장 바람직하다.

촉매적 비양성자성 용매의 경우, 화학식 1의 화합물 1g에 대해 약 0.0001 mL 내지 약 0.25 mL가 바람직하고, 약 0.002 mL 내지 약 0.1 mL가 특히 바람직하고, 약 0.0004 mL가 가장 바람직하다.

활성화제의 경우, 화학식 1의 화합물 1 mol에 대해 약 0.95 mol 내지 약 2.0 mol이 바람직하고, 약 1.1 mol 내지 약 1.5 mol이 특히 바람직하고, 약 1.3 mol이 가장 바람직하다.

마찬가지로, 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계에서, 염기, 비양성자성 용매 B 및 양성자성 용매의 양은 화학식 3의 화합물의 양을 기준으로 한다:

염기의 경우, 화학식 3의 화합물 1 mol에 대해 약 1.9 mol 내지 약 3.0 mol이 바람직하고, 약 2.0 mol 내지 약 2.3 mol이 특히 바람직하고, 약 2.1 mol이 가장 바람직하다.

비양성자성 용매 B의 경우, 화학식 3의 화합물 1g에 대해 약 3 mL 내지 약 30 mL가 바람직하고, 약 4 mL 내지 약 10 mL가 특히 바람직하고, 약 5 mL가 가장 바람직하다.

양성자성 용매의 경우, 화학식 3의 화합물 1g에 대해 약 3 mL 내지 약 30 mL가 바람직하고, 약 4 mL 내지 약 10 mL가 특히 바람직하고, 약 5 mL가 가장 바람직하다.

또한, 유기 용매를 가하는 단계에서, 유기 용매의 양은 화학식 3의 화합물의 양을 기준으로 하고, 즉, 화학식 3의 화합물 1g에 대해 약 3 mL 내지 약 30 mL가 바람직하고, 약 4 mL 내지 약 10 mL가 특히 바람직하고, 약 5 mL가 가장 바람직하다.

상기 기재한 바와 같이, 신규한 중간체가 본 발명에 의해 제공되는 신규한 방법으로 생성된다. 먼저, 화학식 3의 화합물로부터 M^+ 가 테트라- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬암모늄인 화학식 4의 신규한 중간체가 제조되고, 이어서 화학식 4의 화합물 및 화학식 2의 화합물의 결합으로부터 신규한 중간체가 형성되어 화학식 5의 신규한 중간체를 제공한다. 바람직한 중간체는 M^+ 가 NBu_4^+ 인 상기 화학식 4a 및 5a의 화합물을 포함한다(예를 들어, TBAB로부터).

당업계의 숙련자는 본원 명세서를 기초로 하여 통상의 합성 방법을 사용하여 신규한 화학식 4, 4a, 5 및

5a의 화합물을 쉽게 제조하는 방법을 이해할 것이다. 예를 들어, 화학식 4a의 화합물은 화학식 3의 화합물 및 임의의 적합한 염기, 바람직하게는 K_3PO_4 를 임의의 적합한 비양성자성 용매, 바람직하게는 THF 및 임의의 바람직한 양성자성 용매, 바람직하게는 H_2O 및 테트라부틸암모늄 브로마이드의 혼합물에 실온에서 임의의 적합한 불활성 기체, 바람직하게는 N_2 하에 가하고, 생성된 슬러리를 바람직하게는 아세톤중 얼음의 혼합물에 냉각시킴으로써 제조될 수 있다. 그 후, 상기 기재된 바와 같이 제조된 화학식 2의 화합물을 또한 상기 기재된 바와 같이 화학식 4a의 화합물을 포함하는 상기 용액에 가하여 화학식 5a의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 4 및 5의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같이, 화학식 4a 및 5a의 화합물의 어떠한 것도 단리될 필요가 없고, 바람직하게는 각각의 다음 처리 단계전에 본 발명의 공정중에 단리되지 않는다.

본 발명으로부터 당업계의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 예를 들어, 신규한 방법이 사용되는 목적하는 규모에 따라 열이 임의의 적합한 방식으로 가해질 수 있고, 예를 들어, 가열 맨틀의 사용이 일반적으로 편리하다. 마찬가지로, 임의의 적합한 냉각 방법, 예를 들어, 실온, 얼음조, 냉각실에서 방치하기 또는 단순히 열원을 제거하는 것이 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 신규한 중간체의 임의의 기하 및 광학 이성질체를 포함한다. 또한, 1종 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실에 대해 화학식 4a 및 5a에 기재된 화학식과 동일한, 동위원소로 표시된 화학식 4a 및 5a의 화합물이 포함된다. 본 발명의 상기 신규한 중간체내로 도입될 수 있는 동위 원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위 원소, 예를 들어, 각각 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다.

임의의 특정 이론에 의해 제한되지 않지만, 당업계의 숙련자는 화학식 3의 카르복실산염이 화학식 3의 화합물을, 이 화합물과 화학식 2의 화합물의 결합이 일어나는 비양성자성 용매중에 더욱 가용성으로 만든다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업계의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 화학식 3의 화합물의 상기 용해도 증가는 화학식 2의 화합물이 화학식 1의 화합물로 되돌아가는 원치않는 가수분해를 실질적으로 제거하며, 그렇지 않은 경우 화학식 4의 화합물의 생성, 및 따라서, 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 수율에 악영향을 준다.

본 발명의 신규한 방법에 의해 제공된 화학식 6의 화합물을 더욱 반응시켜 상기 WO 96/39385 및(또는) WO 96/39384에 개시된 화합물 및 그의 유도체를 제조할 수 있지만, 본 발명의 방법은 화학식 3의 화합물의 카르복실산염을 형성함으로써 상기 WO 96/39385 및(또는) WO 96/39384에 개시된 카르복실레이트 기를 보호하고 탈보호하는 단계를 피한다. 당업계의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 보다 적어진 전체 단계, 및 용해도를 유지하는 중간체를 사용함으로써 결합전에 감지될 정도의 자가-이량체화 반응 또는 가수분해가 일어나지 않고, 후속되는 결합전에 단리될 필요가 없다는 점은 특히 상업적 규모에서 실현되는 이점을 제공한다.

본 발명은 화학식 2 및 4의 화합물의 임의의 적합한 제조 방법을 포함하며, 본원 명세서를 기초로 하여 당업계의 숙련자는 특정 관능기를 보호하는 것, 예를 들어, 분자내 다른 부위의 반응에서 그러한 관능기에 의한 방해를 방지하는 것 또는 임의의 주어진 경우에 대해 그러한 관능기의 특성을 유지하는 것을 선택할 수 있다. 그러한 보호에 대한 필요성 및 유형은 당업계의 숙련자에 의해 쉽게 결정되고, 예를 들어, 관능기의 성질 및 선택된 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다(참조, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991). 임의의 특정 관능기에 적합한 보호기는 신규한 방법에 대해 기재된 반응 조건하에 실질적으로 화학적 반응성이 없으며, 임의의 주어진 중간체의 다른 관능기를 실질적이며 화학적으로 바꾸지 않으면서 제거될 수 있는 기를 포함한다. 당업계의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 보호기는 임의의 주어진 제조 방법에서 원하는 경우, 예를 들어, 후속 단계에서 제거될 수 있다.

본원 명세서 및 상기 WO 96/39385 및 WO 96/39384에 제공된 명세서를 기초로 하여 당업계의 숙련자는 상기 출원에 개시되며 하기에 제공되는 상기 과정 A와 같은 통상의 합성 방법을 사용하여 화학식 6의 화합물로부터 상기 WO 96/39385 및 WO 96/39384의 화합물을 쉽게 제조하는 방법을 이해할 것이다.

과정 A(DEC를 사용한 펩티드 결합)

디클로로메탄(또는 임의의 적합한 용매)중의 1급 아민(0.1 내지 0.7 M, 1.0 당량, 또는 1급 아민 염산염 및 HCl 1 당량당 트리ethyl아민 1.0 내지 1.3 당량) 용액을 25°C에서 순차적으로 특정 카르복실산(0.95 내지 1.2 당량), 히드록시벤조트리아졸 수화물(카르복실산에 대해 1.2 내지 1.8 당량, 일반적으로 1.5 당량), 및 DEC(카르복실산에 대한 상응하는 몰비로 0.95 내지 1.2 당량)로 처리하고, 혼합물을 14 내지 20시간 동안 교반한다. (대규모의 결합, 예를 들어, > 50 mL 용매에서, 혼합물을 이 점에서 농축하고, 잔사를 EtOAc중에서 용해시킨다). 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N 또는 2 N NaOH로 2 내지 3회, 1 N 또는 2 N HCl로 2 내지 3회 세척하고(생성물이 이온성 아민 관능기를 함유하는 경우, 산은 생략함), 유기층을 $MgSO_4$ 상에 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이것을 실리카겔상의 크로마토그래피를 수행하고, 분쇄하고, 적합한 용매로 재결정화함으로써 정제한다. 정제된 생성물을 RP-HPLC에 의해 분석한다. 반응을 0°C 내지 25°C에서 수행하고, 단일 얼음조에서 용기의 초기 냉각을 수행하고, 여러 시간에 걸쳐 실온으로 가온한다. 당업계의 숙련자는 (예를 들어, 상기 WO 96/39385 및 WO 96/39384의 명세서로부터) 예를 들어, 화학식 6의 화합물로부터 제조될 궁극적인 화합물에 따라 과정 A를 변형시키는 방법을 이해할 것이며, 그러한 변형은 본 발명의 부분으로서 고려된다.

본 발명은 설명의 목적을 위해 유일하게 제공되며 본 발명을 제한하는 것은 아닌 하기 실시예에 의해 설명된다. 더욱이, 수행될 수 있는 다른 변화 및 변형이 또한 본 발명의 부분 및 첨부된 청구의 범위의 범위내에 있는 것으로서 이해될 것이다: 당업계의 숙련자는 과도한 실험없이도 본 발명의 특정 실시양태에 동등한 것을 인식하거나 확인할 수 있고, 그러한 동등한 것은 첨부된 청구의 범위에 의해 포함되는

것이다.

하기 실시예에서, 본 발명의 신규한 방법에 의해 제조되는 생성물의 동일성 및 순도 평가를 RP-HPLC 분석에 의해 제공하였다. 특히, 워터스(Waters)(34 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757) 시메트리(Symmetry) C8(5 μm , 15 cm 길이 \times 3.9 mm I.D., 칼럼 온도 40°C)를 사용하여 RP-HPLC 분석을 수행하고, 이동상 A[800:200:4, 탈이온된 H₂O:MeOH:HClO₄, 부피%]를 800 mL의 탈이온된 H₂O, 200 mL의 MeOH 및 4 mL의 HClO₄를 혼합하고, 진공하에 탈기시킴으로써 1 L에 대해 제조하고(임의의 주어진 경우에 대해 성분의 부피를 조절하여 적절한 부피를 제조할 수 있음), 이동상 B[800:200, ACN:MeOH, 부피%]를 800 mL의 ACN 및 200 mL의 MeOH를 혼합하고, 진공하에 탈기시킴으로써 1 L에 대해 제조하고(임의의 주어진 경우에 대해 성분의 부피를 조절하여 적절한 부피를 제조할 수 있음), 용매를 헬륨을 사용하여 퍼징하거나 인라인(in-line) 탈기 장치를 사용하여 계속적으로 탈기하고, UV 220 nm, 유속 2.0 mL/분, 주입 부피 20 μl , 작동 시간(주입 사이의 재평형을 포함하여) 65분에서 검출한다. 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 체류 시간은 이러한 크로마토그래피 조건하에 약 15분이다.

실시예에 사용되는 화학식 1의 화합물을 머크(Merck SA)(Zone Industrielle 45300, Tithivier, France)로부터 구입하였다.

실시예에 사용되는 화학식 3의 화합물을 니폰 가야꾸(Nippon Kayaku)(Fujimi Building, 11-2 Fujimi 1-Chone, Chiyoda-Ka 102, Japan)로부터 구입하였다.

실시예

실시예 1

화학식 2의 화합물의 제조

A. 활성화제가 티오닐 클로라이드인 경우

화학식 1의 화합물(50.00 g, 255.6 mmol)을 톨루엔(500 ml)에 가하였다. DMF[0.02 ml, 0.2556 mmol, (0.001 당량)]를 가하였다. 슬러리를 N₂하에 교반하였다. 티오닐 클로라이드(24.24 ml, 332.3 mmol, (1.30 당량))를 적가한 후, 혼합물을 85°C로 가하고, 약 18시간 동안 반응시켰다. 용액을 40°C로 냉각시키고, 진공 증류에 의해 약 100 내지 150 ml로 농축하고, 이 때 진공을 파괴하고, 헥산(250 ml)을 약 1시간에 걸쳐 40°C에서 적가하였다. 그 후, 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 교반하고, 과립화하고, 여과하고, 건조시켰다. 화학식 2의 화합물의 수율은 51.98 g(고형물, 95%)이었다.

B. 활성화제가 옥살릴 클로라이드인 경우

옥살릴 클로라이드[4.6 ml, 53.8 mmol, (1.05 당량)]를 CH₂Cl₂[200 mL]중의 화학식 1의 화합물[10.0 g, 51.3 mmol, (1.0 당량)]의 슬러리에 가하였다. 그 후, DMF 2 방울을 서서히 가하였다. 기체 방출이 진전된 후, 추가 DMF[10 mL]를 가하고, 균일할 때 까지 용액을 교반하였다.

실시예 2

화학식 4의 화합물의 제조

A. M⁺가 K⁺인 경우

화학식 3의 화합물[5.00 g, 25.6 mmol] 및 K₃PO₄[11.42 g, 53.8 mmol, (2.10 당량)]를 THF(25 mL) 및 H₂O(25 mL)중에 실온에서 교반하였다. 그 후, 용액을 약 -5°C로 냉각시켰다.

B. M⁺가 Na⁺인 경우

화학식 3의 화합물[75.00 g, 384.2 mmol]을 THF[375 mL] 및 H₂O[375 mL]중에 교반하였다. NaHCO₃[80.68 g, 960.5 mmol, (2.50 당량)]를 가하였다. 그 후, 슬러리를 교반하고 약 65°C로 가열하여 투명한 용액을 얻었다.

C. M⁺가 NBU₄⁺인 경우

1. 메탄올[200 mL]을 화학식 3의 화합물[10.0 g, 51.3 mmol, (1.0 당량)]에 가하고, 이어서 K₂CO₃[7 g, 51.3 mmol, (1.0 당량), 미세하게 분쇄됨]를 가한 후, TBAB[17.0 g, 51.3 mmol, (1.0 당량)]를 가하였다. 슬러리를 자유 유동할 때까지 교반하였다. 그 후, 메틸렌 클로라이드[100 mL]를 가한 후, KHCO₃[20.0 g, 20 mmol, (4 당량), 미세하게 분쇄됨]를 가하였다.

2. 물[20 mL] 및 CH₂Cl₂[200 mL]를 화학식 3의 화합물[10.0 g, 51.3 mmol, (1.0 당량)]에 가하고, 이어서 K₂CO₃[35 g, 256 mmol, (5.0 당량)]를 가한 후, TBAB[17.0 g, 51.3 mmol, (1.0 당량)]를 가하였다. 슬러리를 자유 유동할 때까지 교반하였다.

실시예 3

결합, 종결 및 단리, 및 분석

A. 실시예 1.A.의 화합물과 실시예 2.A.의 화합물

1. 결합

실시에 1.A.의 화합물의 일정량[5.47 g, 25.6 mmol]을 THF[25 mL]중에 용해시켰다. 그 후, 이 용액을 실시예 2.A.에서 제조된 용액에 -5°C에서 80분에 걸쳐 가하였다. 생성된 슬러리를 -5°C에서 약 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다.

2. 종결 및 단리

메틸렌 클로라이드[25 mL]를 완료된 결합 반응물에 가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그 후, 수성층 및 유기층을 분리하였다. 유기층을 1M HCl[2×25 mL]로 처리하였다. 그 후, 산 처리된 유기층을 증류에 의해 농축하고, 증기 온도가 95°C에 이를때 까지 헵탄을 점차적으로 가함으로써 헵탄중으로 옮긴 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고형물을 진공 오븐에서 건조시켰다. 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]- 2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 수율은 9.16 g(고형물, 96.0%)이었다.

3. 분석

- a. 고형물은 HPLC UV 면적%에 의해 99% 보다 큰 순도를 나타내었다.
- b. 1H NMR(400 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) δ 10.99(s, 1H, NH), 7.61(d, 1H, NH), 6.82-7.34(m, 9H), 4.63-4.69(m, 1H, C₃H), 3.99-4.00(m, 1H, C₂H), 2.84-2.95(m, 2H, C₄H).
- c. C₁₉H₁₇ClN₂O₄의 경우 MS(M-1)=371

B. 실시예 1.A.의 화합물과 실시예 2.B.의 화합물

1. 결합

실시에 1.A.에 기재된 바와 전체적으로 동일한 방식으로 제조된 화학식 2의 화합물[82.24 g, 384.2 mmol]을 THF[190 mL]중에 용해시켰다. 그 후, 이 용액을 실시예 2.B.에서 제조된 용액에 65°C에서 50분에 걸쳐 가하였다. 생성된 슬러리를 65°C에서 약 3.5시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다.

2. 종결 및 단리

에틸 아세테이트[375 mL]를 완료된 결합 반응물에 가하였다. 생성된 혼합물을 교반한 후, 방치하였다. 그 후, 수성층 및 유기층을 분리하였다. 유기층을 1M HCl[375 mL] 및 H₂O[375 mL]로 처리하였다. 그 후, 수성층 및 유기층을 분리하였다. 그 후, 유기층을 증류에 의해 농축하였다. EtOAc/THF 혼합물을 농축하고, 헵탄[375 mL]을 사용하여 옮기면서 제거하였다. 생성된 슬러리를 과립화하고, 여과하고, 진공 오븐에서 건조시켰다. 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]- 2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 수율은 132.34 g(고형물, 92.4%)이었다.

3. 분석

고형물은 HPLC UV 면적%에 의해 순수함을 나타내고, 실시예 3.A.에서 제공된 자료와 동일한 NMR 및 MS 자료를 나타내었다.

C. 실시예 1.B.의 화합물과 실시예 2.C.1.의 화합물

1. 결합

실시에 1.B.의 용액을 실시예 2.C.1.의 용액에 부가 깔대기를 사용하여 2시간에 걸쳐 적가하였다. 화학식 2의 화합물 용액의 1/4을 가한 후, K₂CO₃[7 g, 51.3 mmol, (1.0 당량), 미세하게 분쇄됨]를 가하였다. 화학식 2의 화합물 용액의 3/4을 가한 후, K₂CO₃[7 g, 51.3 mmol, (1.0 당량), 미세하게 분쇄됨]를 가하였다. pH 스트립을 취해서 반응 혼합물에 직접 담금으로써 반응의 pH를 화학식 2의 화합물을 가하기 전(pH 11) 및 첨가의 마지막에(pH 9) 측정하였다.

2. 종결 및 단리

완료된 결합 반응물을 여과하여 무기 염을 제거하고[케이크를 HPLC가 생성물이 없음을 나타낼 때까지 MeOH로 세척함], EtOAc로 희석시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 그 후, EtOAc 총[약 500 mL]을 1M H₂SO₄[100 mL, 병냉]로 3회 세척하였다. TBA 염이 제거된 것을 보증하기 위해, 분취액을 스트리핑하고, NMR로 분석하였다. 그 후, 이것을 소금물[100 mL]로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 생성물을 약 100 mL의 EtOAc로 농축시키고, 헵산[약 100 mL]의 첨가하에 침전시켰다. 슬러리를 밤새도록 교반한 후, 여과하였다. 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]- 2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 수율은 16.62 g(고형물, 87%)이었다.

3. 분석

고형물은 HPLC UV 면적%에 의해 99.5% 보다 큰 순도를 나타내고, 실시예 3.A.에서 제공된 자료와 동일한 NMR 및 MS 자료를 나타내었다.

D. 실시예 1.B.의 화합물과 실시예 2.C.2.의 화합물

1. 결합

실시에 1.B.의 용액을 실시예 2.C.2.의 용액에 부가 깔대기를 사용하여 2시간에 걸쳐 적가하였다. 슬러리의 pH는 전체에 걸쳐 pH 약 11이었다(pH 스트립을 취해서 반응 혼합물에 직접 담금으로써 측정함). 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, CH₂Cl₂를 진공하에 제거하였다. pH를 1 N NaOH를 사용하여 pH 13 내지 14로 조절하고, 밤새도록 교반하였다.

2. 종결 및 단리

반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 혼합물[EtOAc 약 500 mL을 함유함]을 6 M HCl을 사용하여 pH 1로 하였다. EtOAc 층을 분리한 후, 1 M HCl로 2회 세척하였다. 그 후, 이것을 소금물[100 mL]로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 생성물을 약 100 mL의 EtOAc로 농축시키고, 헥산[약 100 mL]의 첨가하에 침전시켰다. 슬러리를 밤새도록 교반한 후, 여과하였다. 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 수율은 16.59 g(고형물, 87%)이었다.

3. 분석

고형물은 HPLC UV 면적%에 의해 98% 보다 큰 순도를 나타내고, 실시예 3.A.에서 제공된 자료와 동일한 NMR 및 MS 자료를 나타내었다.

발명의 효과

본 발명은 상기 언급된 종래의 방법보다 2단계 더 적은 단계를 활용하는, 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산의 신규한 제조 방법을 제공하고, 따라서, 보다 신속하고 용이하고 덜 값비싼 제조 방법을 제공한다. 본원 명세서에 개시된 방법은 단리될 필요가 없는 2개의 중간체를 생성하고, 단일 단리로써 3(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노]-2(R)-히드록시-4-페닐-부티르산을 제공한다. 또한, 이 생성물은 단리될 필요가 없고, 즉, 예를 들어, 상기 WO 96/39385 및(또는) WO 96/39384에 개시된 바와 같이 수행되어 그에 개시되어 있는 글리코겐 포스포릴라제 억제제를 형성할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

순차적으로 하기 화학식 1의 화합물을 비양성자성 용매 A에 가하고, 촉매적 비양성자성 용매의 일정량을 불활성 기체하에 교반하면서 가하고, 활성화제를 가하는 것을 포함하는, 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계,

순차적으로 하기 화학식 3의 화합물 및 염기를 비양성자성 용매 B 및 양성자성 용매의 혼합물에 약 -20 °C 내지 대략 상기 혼합물의 환류 온도에서 가하고, 상기 혼합물의 pH를 pH 약 8 내지 13에서 유지하는 것을 포함하는, 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계,

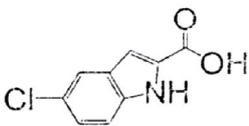
순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 불활성 기체하에 상기 온도를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계,

유기 용매의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계, 및

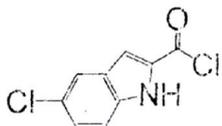
순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 상기 유기층 A를 산 수용액, 또는 산 수용액 및 H₂O로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 상기 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 하기 화학식 6의 화합물을 상기 유기 용매내로 추출하는 단계

를 포함하며, 단, M⁺가 N(C₁-C₆ 알킬)₄⁺인 경우, 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄 할라이드를 상기 염기 첨가후 상기 혼합물에 가하는 것인, 하기 화학식 6의 화합물의 제조 방법.

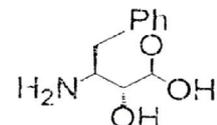
<화학식 1>



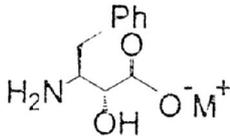
<화학식 2>



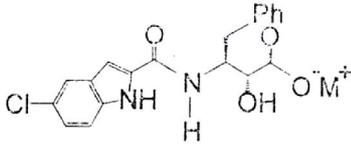
<화학식 3>



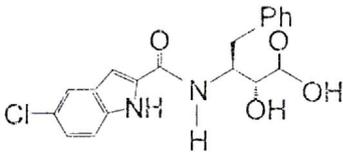
<화학식 4>



<화학식 5>



<화학식 6>



식중, M^+ 는 임의의 1가 양이온이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비양성자성 용매 A 및 상기 비양성자성 용매 B가 각각 독립적으로 THF, 톨루엔 또는 CH_2Cl_2 인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 촉매적 비양성자성 용매가 DMF인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 불활성 기체가 N_2 인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 불활성화제가 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, M^+ 가 Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ 또는 테트라- C_1-C_6 알킬암모늄인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, M^+ 가 Na^+ , K^+ 또는 NBu_4^+ 인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 염기가 중탄산나트륨, 수산화나트륨, 인산나트륨, 탄산칼륨, 이염기성 인산칼륨 또는 삼염기성 인산칼륨인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 염기가 중탄산나트륨이고, 상기 M^+ 가 Na^+ 이고, 상기 비양성자성 용매 B가 THF이고, 상기 양성자성 용매가 H_2O 이고, 상기 온도는 약 $65^\circ C$ 인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 염기가 중탄산칼륨이고, 상기 M^+ 가 NBu_4^+ 이고, 상기 테트라- C_1-C_6 알킬암모늄 할라이드가 TBAB인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 M^+ 가 K^+ 이고, 상기 비양성자성 용매 B가 THF이고, 상기 양성자성 용매가 H_2O 이고, 상기 온도는 약 $-5^\circ C$ 인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 양성자성 용매가 H₂O 또는 ROH(식중, R은 C₁-C₄ 알킬임)인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 pH가 상기 염기에 의해 유지되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 pH가 pH 약 11 내지 약 13인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 유기 용매가 EtOAc 또는 CH₂Cl₂인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 산 수용액이 수성 HCl 또는 수성 H₂SO₄인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 보유된 유기 층 B를 농축하고, 헥산 또는 헵탄중으로 옮기고, 불활성 기체하에 일정 시간동안 헥산 또는 헵탄중에 과립화하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물(화학식 6의 화합물을 포함함)을 건조시키는 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물을 상기 혼합물에 가하기 전에 단리하고, 비양성자성 용매 C중에 용해시키고, 상기 혼합물에 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 상기 비양성자성 용매 C를 가함으로써 상기 혼합물에 가하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 단리 방법이 순차적으로 헥산 또는 헵탄을 상기 용액에 가하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 비양성자성 용매 C가 THF, 톨루엔 또는 CH₂Cl₂인 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 순차적으로 화학식 1의 화합물을 톨루엔에 가하고, N₂하에 교반하면서 DMF 일정량을 가하고, SOCl₂를 가하는 것을 포함하는, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 순차적으로 화학식 3의 화합물 및 NaHCO₃를 THF 및 H₂O의 혼합물에 약 65°C에서 가하는 것을 포함하는, 화학식 3의 화합물로부터 M⁺가 Na⁺인 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 N₂하에 약 65°C를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 상기 화학식 2 및 4의 화합물을 결합시킴으로써 M⁺가 Na⁺인 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; EtOAc의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계; 순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 유기층 A를 산 수용액으로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 EtOAc내로 추출하는 단계; 및 순차적으로 상기 보유된 유기 층 B를 농축하고, 농축된 유기 층 B를 헥산 또는 헵탄중으로 옮기고, 옮겨진 유기 층 B를 상기 헥산 또는 헵탄중에서 방새도록 N₂하에 과립화하고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 순차적으로 화학식 1의 화합물을 톨루엔에 가하고, N₂하에 교반하면서 DMF 일정량을 가하고, SOCl₂를 가하는 것을 포함하는, 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 순차적으로 화학식 3의 화합물 및 K₃PO₄를 THF 및 H₂O의 혼합물에 약 -5°C에서 가하는 것을 포함하는, 화학식 3의 화합물로부터 M⁺가 K⁺인 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 순차적으로 상기 용액을 상기 혼합물에 N₂하에 약 -5°C를 유지하면서 가하고, 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에 이르게 하는 것을 포함하는, 상기 화학식 2 및 4의 화합물을 결합시킴으로써 M⁺가 K⁺인 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; CH₂Cl₂의 일정량을 상기 혼합물에 가하는 단계; 순차적으로 수성층 A 및 유기층 A를 분리하고, 유기층 A를 1 M HCl로 처리하고, 유기층 B로부터 수성층 B를 분리하고, 유기층 B를 보유하는 것을 포함하는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 CH₂Cl₂내로 추출하는 단계; 및 순차적으로 상기 보유된 유기 층 B를 증류에 의해 농축하고, 농축된 유기 층을 증기 온도가 약 95°C에 이를 때까지 헵탄 또는 헥산중으로 옮기고, 주변 온도로 냉각시키고, 생성된 슬러리를 여과하고, 보유물을 건조시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화학식 6의 화합물을 더욱 반응시켜 WO 96/39385 또는 WO 96/39384에 개시된 치환된 N-(인돌-2-카르보닐)-아미드 및 그의 유도체를 형성하는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 치환된 N-(인돌-2-카르보닐)-아미드 또는 그의 유도체가

- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-(R)-히드록시-디메틸카르바모일-에틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5,6-디클로로-1H-인돌-2-카르복실산{(1S)-[(R)-히드록시-(메톡시-메틸카르바모일)-에틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산{(1S)-(R)-히드록시-(메톡시-메틸카르바모일)-에틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-{(R)-히드록시-[2-히드록시-에틸]메틸-카르바모일}-메틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산{(1S)-[(R)-히드록시-(메틸-피리딘-2-일-카르바모일)-에틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-{(R)-히드록시-[메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-카르바모일]-메틸]-2-페닐-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드 염산염,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-이속사졸리딘-2-일-3-옥소-프로필)-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-[1,2]옥사지닌-2-일-3-옥소-프로필)-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-((3S)-히드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-3-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-히드록시-3-옥소-프로필]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산((1S)-벤질-(2R)-히드록시-3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로필)-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시이미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-(시스-3,4-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-(1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[2-옥소-2-((1RS)-옥소-1-티아졸리딘-3-일)에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-(2-플루오로-벤질)-2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디히드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드,
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(3-히드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드, 또는
- 5-클로로-1H-인돌-2-카르복실산[(1S)-벤질-2-(4-히드록시이미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드인 방법.

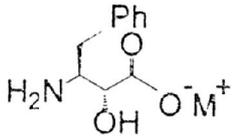
청구항 25

제23항에 있어서, 상기 추가 반응을 과정 A에 의해 수행하는 것인 방법.

청구항 26

하기 화학식 4의 화합물.

<화학식 4>



식중, M^+ 는 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄이다.

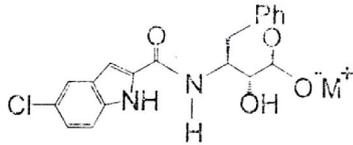
청구항 27

제26항에 있어서, M^+ 가 NBu_4^+ 인 화합물.

청구항 28

하기 화학식 5의 화합물.

<화학식 5>



식중, M^+ 는 테트라-C₁-C₆ 알킬암모늄이다.

청구항 29

제28항에 있어서, M^+ 가 NBu_4^+ 인 화합물.